



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 35/78, A61P 35/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/57892 (43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00804 (22) Date de dépôt international: 30 mars 2000 (30.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/03959 30 mars 1999 (30.03.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FABRE, Pierre [FR/FR]; 31, avenue Augustin Malroux, F-81106 Castres (FR). RAYNAUD, Jean-Pierre [FR/FR]; 51, boulevard Suchet, F-75016 Paris (FR). COUSSE, Henri [FR/FR]; 14 bis, rue de Longuebrune, F-31860 Pins Justaret (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>	
<p>(54) Title: USE OF A SERENOA REPENS EXTRACT FOR THE PRODUCTION OF A MEDICAMENT TO TREAT PROSTATE CANCER</p> <p>(54) Titre: UTILISATION D'UN EXTRAIT DE SERENOA REPENS POUR LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT DESTINE AU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to the use of a lipido-sterolic Serenoa Repens extract for the production of a medicament which is administered in an isolated manner or in an associated manner, in a simultaneous, separated or staggered manner, with prostatectomy, radiotherapy and/or hormoneotherapy in order to prevent and/or treat prostate cancer.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention présente l'utilisation d'un extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens pour la fabrication d'un médicament destiné à être administré isolément ou en association, de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps, avec une prostatectomie, une radiothérapie, et/ou une hormoneothérapie, en vue de la prévention et/ou du traitement du cancer de la prostate.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION D'UN EXTRAIT DE SERENOA REPENS POUR
LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT DESTINE AU
TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

5 La présente invention concerne le domaine du traitement du
cancer de la prostate qui, à ce jour, repose sur plusieurs voies
thérapeutiques dépendantes du degré d'évolution de la maladie.
Le traitement hormonal du cancer métastatique de la prostate
ayant franchi la capsule, s'appuie désormais principalement sur
10 plusieurs catégories de médicaments agissant à des niveaux
différents de l'axe hypothalamo-gonadique.

 L'efficacité et les limites des traitements hormonaux sont
à présent plus ou moins définis. Ces limites sont fixées à la
fois par les effets secondaires, en particulier vasculaires pour
15 les œstrogènes à fortes doses et sexuels, gastriques et
pulmonaires pour les antiandrogènes, et par l'émergence de
résistances d'emblée ou secondaires.

 L'attitude actuelle paraît se focaliser, au moins à la
phase initiale du traitement, autour du blocage androgénique
20 complet (inhibition de la sécrétion testiculaire d'androgènes et
inhibition de l'activité des androgènes résiduels sur l'organe
cible). En effet, l'absence de certitude absolue sur l'intérêt
de poursuivre cette association au long cours fait parfois
préférer un blocage androgénique complet au moment de la mise en
25 route d'un traitement par un agoniste de la LHRH, afin de
prévenir les flambées initiales avec poursuite ultérieure de
l'agoniste seul.

 Le pronostic des cancers de la prostate évolués et
l'androgénodépendance d'une grande majorité d'entre eux, incite
30 à éradiquer le plus complètement possible l'ambiance
androgénique, y compris surrénalienne. La supériorité d'un
traitement combiné au long cours (castration chirurgicale ou

agoniste de la LHRH associé à une thérapeutique anti-androgène) sur la durée de vie est de plus en plus confirmée.

Quel que soit le traitement hormonal initial appliqué, la réponse dépasse rarement deux ans jusqu'à l'installation de la phase d'hormonorésistance. Ni le changement d'hormonothérapie, ni le recours à la chimiothérapie, n'ont jusqu'à présent permis de prolonger de façon significative la médiane de survie qui reste de l'ordre de dix huit mois.

L'hormonothérapie, dans le but de supprimer les hormones responsables de la croissance tumorale, implique généralement l'administration d'agonistes LHRH seul ou associé à des agents anti-androgènes (voir par exemple brevet FR 2 465 486).

Les cellules cancéreuses de la prostate peuvent également être partiellement éliminées par radiothérapie et/ou par des interventions chirurgicales.

Pour traiter le cancer de la prostate, le praticien dispose donc à ce jour de plusieurs moyens d'intervention. On mentionnera tout d'abord la chirurgie, puis les analogues de la LHRH, et enfin les anti-androgènes utilisés soit en association à la castration médicale ou chirurgicale soit en monothérapie, et enfin la radiothérapie.

Cependant aucun de ces moyens n'est jugé parfaitement satisfaisant à ce jour. Si l'on sait que l'hormonosensibilité justifie l'usage de l'hormonothérapie, les études conduites à ce jour ne permettent pas de définir de façon précise les modalités optimales du rapport bénéfice/risque.

En effet, la castration chimique entraîne l'impuissance et la baisse de la libido, cet effet pouvant être réversible à l'arrêt du traitement mais avec risque de récurrence à plus ou moins long terme.

La présente invention constitue une amélioration déterminante dans le traitement du cancer de la prostate. Elle

5 vise plus particulièrement l'utilisation d'un extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens pour la fabrication d'un médicament destiné à être administré isolément ou en association, de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps, avec une prostatectomie, une radiothérapie, et/ou une hormonothérapie, en vue du traitement ou de la prévention du cancer de la prostate.

10 Dans le cadre de la présente invention, il a été observé que l'extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens, jouait le rôle d'un inducteur d'apoptose, permettant le traitement en première intention avant chirurgie ou radiothérapie, afin d'éviter la dissémination de la tumeur à l'extérieur de la capsule prostatique.

15 En outre, l'extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens associé à un traitement hormonal, permet à l'arrêt du traitement hormonal de contrôler la progression tumorale par l'induction de la mort cellulaire. Pareil traitement séquentiel permet d'améliorer considérablement le rapport bénéfice/risque.

20 Enfin, après la prostatectomie et/ou après la radiothérapie, l'extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens retarde la progression des cellules cancéreuses qui auraient échappé au traitement.

Pour illustrer le traitement hormonothérapique associé à l'administration de l'extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens selon l'invention, on mentionnera tout d'abord les 25 agonistes ou antagonistes de la LHRH, en particulier la triptoréline, la leuproréline, la nafaréline, la goseréline, la buséreléline, ainsi que les agents anti-androgènes non stéroïdiens tels que le flutamide, le nilutamide ou encore le bicalutamide.

30 Selon une variante avantageuse de la présente invention, ledit médicament est administré en association avec un antiandrogène associé à un agoniste ou à un antagoniste de LHRH.

L'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens*, a jusqu'à présent été utilisé pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate. Dans le cadre de la présente invention, il a été constaté de façon inattendue que l'extrait lipido-stérolique de
5 *Serenoa Repens* pouvait en fait jouer le rôle d'un inducteur d'apoptose des cellules stromales et épithéliales prostatiques.

A la suite de ces observations plusieurs essais cliniques ont été conduits, qui ont permis de situer l'intérêt de l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* dans l'arsenal
10 thérapeutique utilisé pour le traitement du cancer de la prostate.

Il convient de rappeler que l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* est un extrait titré obtenu à partir de *Serenoa Repens* (*Sabal Serrulata*, Saw Palmeto).

15 Cet extrait est plus particulièrement obtenu à l'aide de solvants hydrophobes tels que CO₂ supercritique ou d'hexane. Un tel extrait ne contient pas de phyto-estrogènes, ce qui le différencie des isoflavones de soja ou de tout autre phyto-estrogènes comme décrits par exemple dans *New England J. of*
20 *Medecine* Vol 339 (12) p. 785-791.

Cet extrait peut être titré en acides gras libres (acides laurique + oléique = 65 %) et en alcools gras traceurs de la partie insaponifiable (0,2 %). Pour une description plus
25 complète du procédé de fabrication d'un tel extrait, on pourra par exemple se reporter à la description du brevet FR 2 480 754.

A titre d'exemples non limitatifs, l'invention sera illustrée par les trois essais cliniques positifs dont les protocoles sont énoncés ci-après.

30 lère étude :

L'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* a été utilisé à la dose de 320 mg administré trois fois par jour.

Les patients sont des hommes âgés de 50 à 75 ans, avec un cancer de la prostate localisé (stade T1C, T2A et T2B) détecté par biopsie positive.

5 Cette étude a montré dans les groupes traités par extrait lipido-stérolique Serenoa Repens une augmentation significative de la mort cellulaire par rapport à un groupe non traité (en attente de chirurgie).

10 Par rapport aux patients traités par LHRH et anti-androgène pendant cette même période de trois mois, l'effet sur l'apoptose a été similaire (augmentation significative de l'indice apoptotique), mais dans les groupes traités par extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens la qualité de vie a été maintenue plus particulièrement en ce qui concerne la sexualité (évaluée par un questionnaire approprié et validé).

15

2ème étude :

L'extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens a été administré à la dose journalière de 960 mg pendant six mois à des patients à l'arrêt d'un traitement hormonal de trois mois.

20 Un groupe témoin n'a pas reçu de traitement de substitution, au bout de six mois, une différence significative a été obtenue sur le taux d'échappement biologique, ce qui démontre un intérêt de l'extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens pour un traitement séquentiel.

25 Compte-tenu de ces résultats, une étude au long cours a été entreprise sur cinq ans, dont le protocole est indiqué ci-dessous.

3ème étude :

30 Après radiothérapie ou prostatectomie radicale, chez certains patients, du fait de la difficulté d'intervention chirurgicale liée à l'accès difficile, un traitement

complémentaire est nécessaire pour contrôler l'évolution des cellules non éliminées. En général après chirurgie, une période d'attente sans traitement est observée, pendant laquelle l'innocuité de l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* a été mise à profit pour être administré pendant cinq ans à la dose de 640 mg/jour.

Les résultats de cette étude sont comparés en terme de bénéfice (risque d'échappement et récurrence) aux patients n'ayant reçu aucun traitement.

Tous les ans un contrôle est effectué, en cas de nécessité un traitement hormonal est substitué.

Ces études cliniques illustrent le positionnement thérapeutique de l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* en tant qu'inducteur d'apoptose dans les traitements néo-adjuvants.

On précisera enfin que l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* peut être utilisé dans le cadre de la présente invention sous diverses formes de préparations pharmaceutiques. Il peut en particulier s'agir de gélules ou de capsules.

L'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* constitue par conséquent un inducteur d'apoptose utilisable soit en première intention pour la prévention ou pour le traitement d'un cancer débutant, soit en traitements séquentiels d'hormonothérapie.

L'invention s'étend également à l'utilisation de l'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* pour la fabrication d'un médicament destiné à être administré dans le cadre d'un traitement associé, en particulier à l'hormonothérapie. Les études cliniques ont objectivé la bonne tolérance et l'efficacité de cet inducteur utilisable seul, mais dont les effets complémentaires aux traitements hormonaux améliorent nettement la prise en charge thérapeutique.

L'extrait lipido-stérolique de *Serenoa Repens* constitue donc un néo-adjuvant utilisable dans le traitement du cancer de la prostate à tous les stades de développement de la maladie, seul ou associé aux autres traitements existants et plus
5 particulièrement aux traitements impliquant des agonistes ou antagonistes de la LHRH.

REVENDECATIONS

1. Utilisation d'un extrait lipido-stérolique de Serenoa Repens pour la fabrication d'un médicament destiné à être administré isolément ou en association, de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps, avec une prostatectomie, une radiothérapie, et/ou une hormonothérapie, en vue de la prévention et/ou du traitement du cancer de la prostate.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit médicament est destiné à être administré en association avec un agoniste ou antagoniste de la LHRH, en particulier la triptoréline, la leuproréline, la nafaréline, la goséréline, et la buséréline.
3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le médicament est administré en association avec un antiandrogène non stéroïdien, en particulier, le flutamide, le nilutamide et/ou le bicalutamide.
4. Utilisation selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisée en ce que ledit médicament est administré en association avec un antiandrogène associé à un agoniste ou à un antagoniste de LHRH.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/FR 00/06804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K35/78 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, MEDLINE, BIOSIS, LIFESCIENCES, CAB Data, EMBAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 665 393 A (WANG XUHUI ET AL) 9 September 1997 (1997-09-09) column 1, line 41 -column 2, line 9	1-4
X	LOUIS KURITZKY: "BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA" COMPREHENSIVE THERAPY, vol. 24, no. 3, March 1998 (1998-03), pages 130-135, XP000863205 AMERICAN SOCIETY OF CONTEMPORARY MEDICINE AND SURGERY, CHICAGO, IL, US ISSN: 0098-8243 the whole document	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 July 2000

Date of mailing of the international search report

21/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/00804

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93 20832 A (SMITHKLINE BEECHAM FARMA ;FRANCESE FRANCO (IT); OLDANI DIEGO (IT);) 28 October 1993 (1993-10-28) page 1, line 17 -page 3, line 14	1
A	FR 2 465 486 A (ROUSSEL UCLAF) 27 March 1981 (1981-03-27) cited in the application	
A	FR 2 480 754 A (FABRE SA PIERRE) 23 October 1981 (1981-10-23) cited in the application	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Initial App. No.

PCT/FR 00/00804

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5665393 A	09-09-1997	EP 0977556 A WO 9809615 A	09-02-2000 12-03-1998
WO 9320832 A	28-10-1993	IT 1258305 B AT 155041 T DE 69312067 D EP 0646011 A	22-02-1996 15-07-1997 14-08-1997 05-04-1995
FR 2465486 A	27-03-1981	AU 572938 B AU 3726985 A AU 542765 B AU 6256580 A BE 885308 A JP 1428997 C JP 56055315 A JP 62037018 B JP 2026909 C JP 4079325 B JP 61118324 A JP 6065093 A JP 2761988 B JP 5009128 A JP 5009129 A PH 19294 A PH 23546 A PH 24427 A US 5389613 A US 4851386 A US 4981842 A US 5688769 A US 5712251 A US 4472382 A US 5189021 A US 4743589 A US 4728640 A US 4745102 A ZA 8005791 A	19-05-1988 09-05-1985 14-03-1985 09-04-1981 19-03-1981 09-03-1988 15-05-1981 10-08-1987 26-02-1996 15-12-1992 05-06-1986 08-03-1994 04-06-1998 19-01-1993 19-01-1993 05-03-1986 25-08-1989 25-06-1990 14-02-1995 25-07-1989 01-01-1991 18-11-1997 27-01-1998 18-09-1984 23-02-1993 10-05-1988 01-03-1988 17-05-1988 30-09-1981
FR 2480754 A	23-10-1981	AT 18852 T DE 3174239 D ES 501429 D ES 8203091 A	15-04-1986 07-05-1986 16-02-1982 01-06-1982

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K35/78 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, MEDLINE, BIOSIS, LIFESCIENCES, CAB Data, EMBAS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 665 393 A (WANG XUHUI ET AL) 9 septembre 1997 (1997-09-09) colonne 1, ligne 41 -colonne 2, ligne 9	1-4
X	LOUIS KURITZKY: "BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA" COMPREHENSIVE THERAPY, vol. 24, no. 3, mars 1998 (1998-03), pages 130-135, XP000863205 AMERICAN SOCIETY OF CONTEMPORARY MEDICINE AND SURGERY, CHICAGO, IL, US ISSN: 0098-8243 le document en entier	1-4

-/-

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 juillet 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/07/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Don de l'interna No
PCT/FR 00/00004

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 93 20832 A (SMITHKLINE BEECHAM FARMA ;FRANCESE FRANCO (IT); OLDANI DIEGO (IT);) 28 octobre 1993 (1993-10-28) page 1, ligne 17 -page 3, ligne 14	1
A	FR 2 465 486 A (ROUSSEL UCLAF) 27 mars 1981 (1981-03-27) cité dans la demande	
A	FR 2 480 754 A (FABRE SA PIERRE) 23 octobre 1981 (1981-10-23) cité dans la demande	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements fournis aux membres de familles de brevets

Recherche internationale No

PCT/FR 00/00804

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5665393	A	09-09-1997	EP 0977556 A WO 9809615 A	09-02-2000 12-03-1998
WO 9320832	A	28-10-1993	IT 1258305 B AT 155041 T DE 69312067 D EP 0646011 A	22-02-1996 15-07-1997 14-08-1997 05-04-1995
FR 2465486	A	27-03-1981	AU 572938 B AU 3726985 A AU 542765 B AU 6256580 A BE 885308 A JP 1428997 C JP 56055315 A JP 62037018 B JP 2026909 C JP 4079325 B JP 61118324 A JP 6065093 A JP 2761988 B JP 5009128 A JP 5009129 A PH 19294 A PH 23546 A PH 24427 A US 5389613 A US 4851386 A US 4981842 A US 5688769 A US 5712251 A US 4472382 A US 5189021 A US 4743589 A US 4728640 A US 4745102 A ZA 8005791 A	19-05-1988 09-05-1985 14-03-1985 09-04-1981 19-03-1981 09-03-1988 15-05-1981 10-08-1987 26-02-1996 15-12-1992 05-06-1986 08-03-1994 04-06-1998 19-01-1993 19-01-1993 05-03-1986 25-08-1989 25-06-1990 14-02-1995 25-07-1989 01-01-1991 18-11-1997 27-01-1998 18-09-1984 23-02-1993 10-05-1988 01-03-1988 17-05-1988 30-09-1981
FR 2480754	A	23-10-1981	AT 18852 T DE 3174239 D ES 501429 D ES 8203091 A	15-04-1986 07-05-1986 16-02-1982 01-06-1982